

ST AVAILABLE COPY

AS * 27 37

227606



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE LA 5-HIDROXI-TRIPTAMINA A TRAVÉS DE NUEVOS INTERMEDIARIOS", a favor de la razón social española DROGAS, VACUNAS Y SUEROS, S.A. (DROVYSSA), residente en BARCELONA (España), Vía Layetana, nº 9, y de DON ROMEO JUSTONI, de nacionalidad italiana, domiciliado en MILÁN (Italia), Viale Regina Giovanna, nº 39.

= =

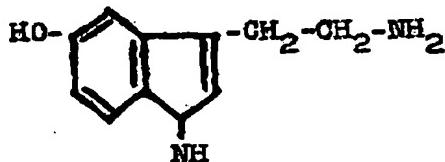
= 2 =

227606



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención presenta un nuevo procedimiento para la preparación de la 5-hidroxi-triptamina, substancia fisiológicamente activa, que tiene la fórmula de estructura siguiente:

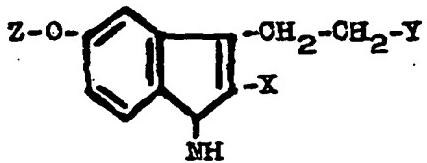


I

5. El interés de esta amina hidroxi-indólica es tal, que han sido ensayados métodos parecidos para su síntesis. Pero estos métodos, en la práctica, han resultado demasiado costosos y, por ello, poco convenientes para la producción industrial de dicha amina.

10. Se ha encontrado ahora un nuevo procedimiento, mucho más económico y ventajoso que aquellos ya propuestos, que permite obtener la 5-hidroxi-triptamina pasando a través de una serie de nuevas substancias intermedias, todavía no descritas en la literatura química.

15. La mayor parte de estos nuevos intermediarios son derivados indólicos que se pueden representar con la siguiente fórmula general:



II

= 3 =

227 606



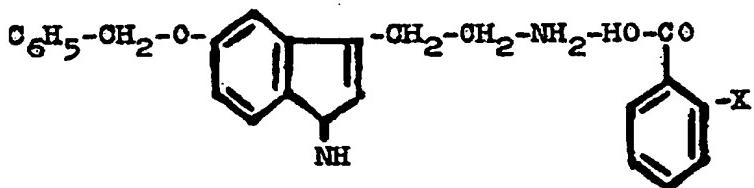
en la cual: X puede ser H, COOH, o un grupo carboxialquílico, como COOCH_3 , COOC_2H_5 y similares; Y puede ser COOH o COOR (donde R es un radical alquílico, lineal o ramificado, que puede tener hasta 5 átomos de carbono); cuando X es H, Y además de los grupos antes mencionados puede representar también una función como CO-NH-NH_2 , $-\text{CON}_3$, $-\text{N=CO}$, $-\text{NH-COOR}'$ (donde R' es un radical alquílico, lineal o ramificado, que tiene hasta 5 átomos de carbono) y $-\text{NH-COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; Z, en la mayor parte de los casos, es un grupo benzílico $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2-$, pero puede representar un hidrógeno con la condición de que X sea H, e Y sea una función del tipo uretano como $-\text{NH-COOR}'$ (donde R' tiene el significado anteriormente indicado).

10. 5.

10.

15.

Además de los derivados indólicos representados por la fórmula II, han sido encontrados como nuevos intermedios, en este nuevo procedimiento para preparar la 5-hidroxi-triptamina, las siguientes substancias, todavía no descritas en la literatura química: el benzoato de 5-hidroxi-triptamina de fórmula IIIa y el salicilato de 5-benzil-hidroxi-triptamina de fórmula IIIb:

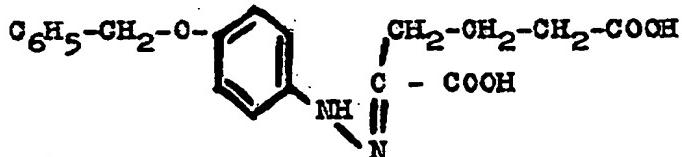


IIIa X = H

IIIb X = OH

20.

la p.benzil-hidroxi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoadípico de fórmula:



IV

= 4 =



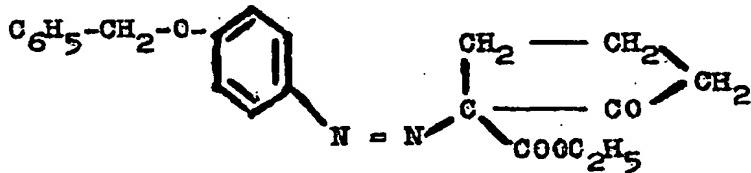
227 606

y los correspondientes di-alkilésteres formados con radicales alkílicos, lineales o ramificados, que contengan hasta 5 átomos de carbono.

Como materias de partida para el procedimiento que constituye el objeto de esta invención, se emplean substancias bien conocidas, técnicamente obtenibles con operaciones fáciles y económicas según métodos ya descritos en la literatura química; estas substancias son: el clorhidrato de p.benzilhidroxianilina (que se prepara a partir de p.nitrofenol y cloruro de bencile, a través del p.nitrofenol-bencil-éter) y la alfa-carbetoxy-ciclopentanona (que se obtiene del éster dietílico del ácido adipico por tratamiento con sodio).

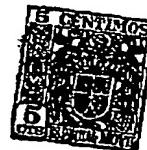
La operación inicial de nuestra invención consiste en la preparación de la antes indicada p.bencilioxi-fenil-hidrazone del ácido alfa-ceto-adípico (IV).

Este nuevo compuesto se obtiene fácilmente de la manera que sigue: el clorhidrato de p.bencilioxi-anilina se diazota con nitrito sódico en presencia de un exceso de ácido clorídrico acuoso y el diazo- derivado así obtenido se hace reaccionar con la alfa-carbetoxy-ciclopentanona; el producto de copulación que tiene la fórmula desarrollada siguiente:



se filtra y se trata con una solución hirviente de hidróxido sódico; por acidificación se obtiene la p.bencilioxi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoadípico de fórmula IV, compuesto no descrito todavía en la literatura química (p.f. 148-149°C, de etanol diluido).

= 5 =



227 60.6

- Por calentamiento en un disolvente anhídrico -escogido de entre los disolventes orgánicos del tipo benzol, sus homólogos y dioxano- en presencia de un ácido mineral, la p.bencilexi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoadípico se transforma en un nuevo ácido indol bicarboxílico y precisamente en el ácido 5-bencilexi-indol-2-carbónico-3-alfa-propiónico (fórmula II, donde X e Y = COOH; Z = $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; p.f. 191-192°C, de alcohol diluido).
- De modo muy semejante, pero con un procedimiento ligeramente diferente, se puede obtener el mismo ácido 5-bencilexi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico pasando a través de los correspondientes di-alkilésteres. De esta manera los nuevos di-alkilésteres de la p.bencilexi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoadípico -que se pueden preparar fácilmente por acción de un agente esterificante como alcohol metílico, alcohol etílico y otros alcoholes similares, diazometano, diazoctano, y análogos diazo-derivados alifáticos que contengan hasta 5 átomos de carbono (p.e. el dimetiléster del ácido de fórmula IV; p.f. 114-115.5°C, de metanol)- se tratan a ebullición en presencia de un ácido mineral con un alcohol anhídrico escogido de entre aquellos que contengan hasta 5 átomos de carbono, o también en presencia de otro disolvente anhídrico escogido de entre los disolventes antes mencionados, este es, Benzol, sus metil hemólogos y dioxano. Se obtienen de tal modo los correspondientes ésteres indólicos: p.e. el éster dimetílico del ácido 5-bencilexi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico (fórmula II, donde X e Y = COOCH_3 ; Z = $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; p.f. 122-123.5°C, de metanol); el dietilester (fórmula II, donde X e Y = COOC_2H_5 ; Z = $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; p.f. 108-109°C, de etanol) y otros di-alkilésteres semejantes.

= 6 =



227606

- La esterificación de la p.benciloxi-fenil-hidrazone del ácido alfa-cetoadípico y la conversión en los correspondientes derivados indólicos se puede conseguir también en una sola operación empleando uno de los dichos alcoholes que contengan hasta 5 átomos de carbono en presencia de un ácido mineral sin aislar el éster intermedio de fórmula IV.
5. 20.

- La hidrólisis alcalina de los di-ésteres indólicos (fórmula III, donde Z e Y son grupos carboxi-alkílicos y Z es un grupo bencílico) seguida de acidificación, proporciona el ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico.
- 10.

- Este ácido indol-dicarboxílico se transforma, después, por descarboxilación térmica en un ácido indol-menocarboxílico (fórmula II, donde Y = COOH, X = H y Z = $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) el cual contiene por tanto en el núcleo indólico, además del radical oxibencílico en posición 5, sólo la cadena lateral $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ en posición 3. Este nuevo compuesto, todavía no descrito en la literatura química, se somete a una serie de transformaciones pasando a través de un grupo de nuevos cuerpos intermedios, a fin de convertir la cadena lateral etil-carboxílica en posición 3 en una cadena etil-amínica ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$) y transformar el grupo oxibencílico en posición 5 en un grupo hidroxílico libre.
15. 20.

- Para la ejecución práctica de esta operación, el ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico se calienta preferentemente a $190\text{-}230^\circ\text{C}$, en solución y/o en suspensión en un líquido inerte de elevado punto de ebullición, es cogido de entre los líquidos que comprenden la tetrahidronaftalina, la decahidronaftalina y los derivados neutros del petróleo de punto de ebullición superior a 190°C , como p.e. aceite de parafina; el ácido dicarboxílico se transforma así por
25. 30.

= 7 =



227 606

descarboxilación en posición 2 en el ácido 5-benciloxi-indol-3-propiónico (fórmula II donde: Y = COCH, X = H y Z = $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; p.f. 163-165°C, de etanol diluido).

- Este nuevo ácido indol-monocarboxílico se esterifica con un alcohol de bajo peso molecular y se transforma en un nuevo éster correspondiente: p.e. el éster metílico (fórmula II donde: Y = COOCH₃, X = H y Z = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; p.f. 98-101°C, de metanol), el éster etílico (fórmula II donde: Y = COOC₂H₅, X = H y Z = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; p.f. 62-63°C, de hexano) y otros ésteres semejantes formados con radicales alkílicos que contengan hasta 5 átomos de carbono.
5. 10. 15. 20. 25. 30.

El éster así preparado se convierte en la hidracida correspondiente (fórmula II donde: Y = CO-NH-NH₂, X = H, y Z = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; p.f. 137-138°C, de etanol diluido) por ebullición con una solución alcohólica de hidróxido de hidracina.

La hidracida así obtenida se somete a la acción del ácido nítrico, generado tratando un nitrito alcalino con un ácido mineral diluido, en presencia de un disolvente escogido entre: éter, benzol, sus metil homólogos, alcoholes alifáticos que tengan de 4 a 5 átomos de carbono. De tal modo se obtiene la acida correspondiente al ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico, compuesto todavía no descrito en la literatura química (fórmula II donde: Y = CON₃, X = H y Z = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$).

25. 30.
- Los peticionarios hacen notar que esta acida, calentada a 60-140°C, en un disolvente inerte, se transforma en el isocianato correspondiente (fórmula II donde: Y = NCO, X = H y Z = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) el cual sometido a cuidadosa hidrólisis con un ácido mineral diluido, proporciona directamente la 5-benciloxi-trintamina de la cual se puede obtener

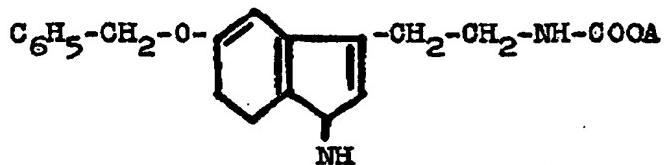
= 8 =



227606

-triptamina. Este método de transformación da, sin embargo, un rendimiento muy bajo en 5-hidroxi-triptamina.

- En la ejecución práctica de nuestra invención, todavía es posible convertir, con rendimiento muy elevado, la acida antes mencionada en 5-hidroxi-triptamina, mediante un procedimiento indirecto pasando a través de algunos nuevos cuerpos intermedios. Esta conversión se efectúa como sigue: se calienta la acida a 60-140°C en presencia de un alcohol como alcohol metílico, alcohol etílico, u otro alcohol parecido de bajo peso molecular que contenga hasta 5 átomos de carbono, como también en presencia de alcohol bencílico. Por pirólisis la acida se transforma en el isocianato correspondiente que, reaccionando con el alcohol presente en la mezcla de reacción, proporciona un uretano [fórmula II donde: X es H, Z = -CH₂-C₆H₅, e Y representa una función uretano como NH-COOCH₃, NH-COOC₂H₅, NH-COOC₃H₇ (normal e iso), NH-COOC₄H₉ (normal e isómeros), NH-COOC₅H₁₁ (normal e isómeros), NH-COOCH₂-C₆H₅] La constitución de estos uretanos está claramente ilustrada en la siguiente fórmula general:



V.

- donde: A es un grupo alkílico o aralkílico según el alcohol empleado en la preparación. Así p.e. empleando metanol se obtiene el metil-uretano, propiamente el éster metílico del ácido beta-[3-(5-benciloxi)-indolil]-etil-carbámico, correspondiente a la fórmula V donde: A = -CH₃; p.f. 94-95°C (de benzol mezclado con una pequeña cantidad de hexano). De mane-

= 9 =



227 806

- ra semejante, operando en presencia de etanol, se obtiene el etil-uretano correspondiente a la fórmula V donde: A = -C₂H₅; p.f. 87-88° (de benceno-hexano); si se emplea el alcohol isoamílico se tiene el isoamiluretano correspondiente a la fórmula V donde: A = -CH₂-CH₂-CH-CH₃, substancia de consistencia vítreo, de color amarillo pajizo. El alcohol bencílico proporciona el benciluretano correspondiente a la fórmula V donde: A = -CH₂-C₆H₅; p.f. 72-73°C (de una mezcla de benceno y hexano).

10. El uretano así obtenido se somete, en solución alcohólica, a hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores de paladio; por eliminación del grupo bencil de la función oxibencílica en posición 5, se obtiene el correspondiente uretano no bencilado, teniendo en posición 5 un grupo oxídrílico libre [fórmula II donde: X y Z = H; Y es una función uretano como NH-COOCH₃, NH-COOCH₂H₅, NH-COOCH₃H₇ (normal e iso), NH-COOCH₂H₉ (normal e isómeros), NH-COOCH₅H₁₁ (normal e isómeros), NH-COOCH₂-C₆H₅].

15. El uretano no bencilado así preparado, sometido a hidrólisis ácida en solución alcohólica acuosa, da lugar, por escisión de la función éster carbámico, a la 5-hidroxi-triptamina deseada (fórmula I) que se puede aislar sea en forma de picrate, de oxalato, ácido o neutro, como también bajo forma de sulfato doble con creatinina.

20. Si se prepara como derivado intermedio el bencil-uretano (fórmula V donde: A = -CH₂-C₆H₅, o fórmula II donde: Y = NH-COOCH₂-C₆H₅; X = H y Z = -CH₂-C₆H₅), la hidrogenación catalítica, efectuada en presencia de un alcohol acuoso y de un ácido diluido, da lugar directamente a la 5-hidroxi-trip-

= 10 =



227606

tamina, con elevado rendimiento.

Por otra parte, se ha encontrado que la transformación del cuerpo intermedio 5-benciloxi-uretano (fórmula V) en la 5-hidroxi-triptamina, también se puede realizar siguiendo la misma reacción de hidrogenación e hidrólisis según un orden invertido, es decir, efectuando primero la hidrólisis y después la hidrogenación. De este modo, por hidrólisis del derivado uretánico, en presencia de un ácido mineral, se obtiene la 5-benciloxi-triptamina que se aísla bajo la forma de salicilato o de benzoato, sales bien cristalizables y todavía no descritas en la literatura química.

La hidrogenación catalítica, efectuada , sea sobre el salicilato o sobre el benzoato de 5-benciloxi-triptamina en solución alcohólica, proporciona las correspondientes sales de 5-hidroxi-triptamina de las cuales se puede fácilmente aislar la base indólica p.e. bajo forma de pícrato.

Los siguientes ejemplos ilustran las varias posibilidades de aplicación de la invención.

E J E M P L O 1.

(a) - 100 g de clorhidrato de p.benciloxi-anilina, suspendidos en 120 cc de agua y 76 cc de ácido clorhídrico concentrado, se diazotan a 0° con 32.3 g de nitrito sódico disueltos en 100 cc de agua. A la solución de la sal de diazónico se añaden 120 g de acetato sódico y después, siempre a 0°C y bajo continua agitación, se deja gotear lentamente en el líquido 66.5 g de alfa-carbetoxi-ciclopantanona. Se continua la agitación durante 3 horas, dejando subir la temperatura a 20°C. Se filtra el producto sólido de copulación lavándolo con agua y se mantiene con 1000 cc de agua.

= 11 =



227 606

5. 5% calentando después a b. m. durante 3 horas. La solución caliente se neutraliza a pH 7.5 con ácido clorhídrico diluido y se filtra con carbón. Después de enfriamiento y acidificación con ácido clorhídrico se obtiene un precipitado de p.benciloxi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoadípico que filtrado, lavado y secado se presenta en forma de un polvo cristalino amarillo p.f. 146-148°C; rend. 128 g (Una muestra recristalizada en etanol al 50% presenta p.f. 148-149°C; la determinación del N está de acuerdo con la fórmula $C_{19}H_{20}O_5N_2$: N% calc. 7.86; N% enc. 7.98).

10.

(b) - Una solución de 125 g de la p.benciloxi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoadípico en 1250 cc de dioxano anhídrido, que contenga el 5% de ácido clorhídrico seco, se calienta a reflujo durante 20 minutos. Después de enfriamiento se filtra el cloruro amónico formado, lavando el precipitado con un poco de dioxano, y al filtrado se añade una solución de carbonato sódico al 10% hasta pH 8. El dioxano se destila después a presión reducida (20-30 mm) obteniendo un residuo acuoso de cerca de 300-400 cc; éste, después de neutralización a un pH cerca de 7.2 se filtra con carbón y se acidifica al rojo congo con ácido clorhídrico. El precipitado, constituido por el ácido bruto 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico, se filtra, se lava hasta reacción neutra al tornasol y se seca a baño de vapor. El rendimiento en producto bruto es de 103 g; el p.f. es de alrededor de 171-173°C. Despues de repetidas cristalizaciones en etanol-agua (1:1), se obtienen 80 g de producto puro blanco, que funde a 188-190°C. (Una muestra para análisis presenta un p.f. de 191-192°C; la determinación del nitrógeno está de acuerdo con la

= 12 =



227808

Esta operación también se puede efectuar con benzol o con teluol y también con dioxano; pero los rendimientos son algo inferiores.

- (c) - Cuatro cantidades de 20 g cada una, del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbonico-3-beta-propiónico, suspendidas cada una en 200 cc de aceite de parafina, se calientan a cerca de 210° en un baño de aceite. Durante tal tratamiento tiene lugar la fusión y la descarboxilación. El calentamiento se continúa durante cerca de una hora y media y después de enfriar hasta cerca de 60°C , se extrae la mezcla con 300 cc de una solución al 10% de carbonato sódico. Después se ajusta el pH de la solución parda así obtenida a cerca de 7.2 y se filtra con carbón para separarla de las substancias pegajosas que se han formado. Por acidificación con ácido clorhídrico diluido se obtienen 62 g de ácido 5-benciloxi-3-beta-propiónico bruto de p.f. $150-151^{\circ}\text{C}$ con reblandecimiento a 118°C . Este producto recristalizado en una mínima cantidad de etanol al 50% presenta p.f. $153-156^{\circ}\text{C}$; rendimiento 42.8 g correspondiente al 61% del total teórico. (Una muestra para el análisis, recristalizada dos veces en etanol al 50%, funde a $163-165^{\circ}\text{C}$ y el análisis está de acuerdo con la fórmula $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$: % de N calc. 4.74; % de N encontr. 4.79).
5. 10. 15. 20. 25. 30.

- (d) - Una solución de 42 g de ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico en 420 cc de metanol absoluto, que contenga el 3% de ácido clorhídrico seco, se calienta a refluo cerca de dos horas. Después de enfriarla se vierte la mezcla en una solución de 43 g de bicarbonato sódico en 900 cc de agua. El éster metílico bruto del ácido 5-benciloxi-3-beta-propiónico se separa en forma de un sólido cristalino pardo que se recoge en el filtro se lava con agua y se seca non-

= 13 =

227 606



dimiento 43.3 g; p.f. 98-99°C. (Una muestra recristalizada para el análisis, en metanol funde a 100-101°C; para el análisis, en metanol funde a 100-101°C; para $C_{19}H_{19}O_3N$: % de N calc. 4.53; % de N encontr. 4.37).

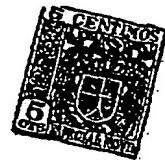
5. (e) - 43 g del anteriormente obtenido 5-benciloxi-indol-3-beta-propionato de metilo se calientan a reflujo durante una hora con 1160 cc de alcohol etílico y 63 cc de hidróxido de hidracina. Después de destilación a presión reducida de la mayor parte del solvente, la solución residual se diluye con un volumen igual de agua y el precipitado cristalino se filtra y lava con agua; el producto bruto funde a 133-135°C. Después de cristalización en etanol al 70% se obtienen 40.8 g de 5-benciloxi-indol-3-beta-propionhidracida prácticamente pura de p.f. 134-136°C; rendimiento 96% del teórico. (Una muestra analítica recristalizada en agua funde a 137-138°C; para $C_{18}H_{19}O_2N_3$: % de N calc. 13.59; % de N encontrado. 13.70).

10. 20. (f) - A una solución de 40 g de la hidracida antes obtenida en 120 cc de ácido acético, se añaden agitando energicamente, 510 cc de agua enfriada a 0°C y 330 cc de benzol. A la mezcla emulsionada se añade rápidamente 100 cc de una solución de nitrito sódico acuoso al 10%, continuando la agitación durante cerca de 5 minutos. Después de separada la capa bencénica, la fase acuosa se extrae dos veces con 330 cc de benzol cada vez. Los líquidos bencénicos reunidos y enfriados a 0°C se lavan con una solución diluida y fría de bicarbonato sódico y después con agua fría hasta neutralidad, y más tarde se secan sobre sulfato sódico anhidro finamente pulverizado. (Una muestra de 15 cc de la solución bencénica filtrada se evapora a secuencia al vacío y a temperatura am-

25.

30.

= 14 =



227 806

biente; se obtiene un residuo amarillo cristalino constituido por 5-benciloxi-indol-3-beta-propionacida bruta; el producto empieza a descomponerse a 45°C).

5. (g) - La solución bencénica antes obtenida se añade gota a gota a 3300 cc de metanol anhidro hirviente. Se obtiene destilación continua de la mezcla azeotrópica metanol-benzol.

10. Cuando todo el benzol ha sido añadido y destilado, la solución metánolica que queda se hierva a reflujo durante una hora y, después, se evapora a presión reducida hasta sequedad. El aceite pardusco obtenido, diluido con un poco de benzol, se vierte sobre una columna de 70 g de óxido de aluminio y el éster metílico del ácido beta-β-(5-benciloxi)-indolil-ethyl carbámico se eluye completamente con benzol. Por evaporación de la solución bencénica a presión reducida hasta volumen pequeño (cerca de 150 cc) y añadiendo 15 cc de hexano, se obtiene 27 g de metiluretano en forma de agujas blancas que funden a 90-93°C. Las aguas madre concentradas y refiltradas sobre otro óxido de aluminio proporcionan otra cantidad del mismo producto: rendimiento total 31.5 g. (Una muestra analítica, cristalizada dos veces en benceno, funde a 94-95°C: el contenido en nitrógeno está de acuerdo con la fórmula C₁₉H₂₀O₃N₂: % de N calc. 8.64; % de N encontr. 8.72).

15. (h) - Una solución de 31 g de metil-uretano en 1000 cc de metanol se trata con hidrógeno agitando continuamente, a la presión de 5 atmósferas y a temperatura ambiente (unos 25°C), en presencia de 15 g de carbón paladiado al 10% hasta que no se absorbe más hidrógeno (cerca de 5 horas). La solución metánolica que contiene el metilester del ácido beta-
30. ~~-----~~

= 15 =

227606



dor por filtración y se evapora a presión reducida un volumen de cerca de 400 cc.

5. (Sabemos que la desbencilación es completa tratando una muestra de esta solución, en ambiente alcalino, con una solución acuosa de ácido sulfanílico diazotado. Se obtiene la formación de un producto coloreado de rojo que confirma la presencia del grupo fenólico libre).

10. La solución metanólica, se calienta, después a reflugio con 150 cc de ácido clorhídrico diluido (1:1) durante 30 minutos, para provocar la hidrólisis del éster carbámico. La solución verdosa obtenida, después de añadirle 9 g de acetato sódico cristalino, se neutraliza al rojo con bicarbonato sódico y después se filtra.

15. (i) El filtrado se le añade 20.8 g de ácido pícrico y la mayor parte del alcohol metílico todavía presente se evapora a presión reducida. La mezcla residual rojo-anaranjada se diluye después hasta cerca de 400 cc con agua, se calienta a 50-65° C y se filtra con carbón; por enfriamiento se separa la mayor parte del pícrato de 5-hidroxi-triptamina en forma de agujas rojo-anaranjadas de p.f. 185-187°C con descomposición; por concentración de las aguas madre se obtiene una ulterior cantidad del mismo pícrato. (Una muestra recristalizada en agua funde a 196-197°C y el p.f. no sufre depresión con una muestra pura de pícrato de 5-hidroxi-triptamina).

25. E J E M P L O 2.

(a) - La p.benciloxi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoacético se prepara como se describe en el párrafo (a) del ejemplo 1.

(b) - 128 g de este

= 16 =



227 606

- exceso de solución de diazometano en cloruro de metileno; después de eliminar el solvente y el exceso de diazometano se obtiene 135 g de éster dimetílico bruto en forma de polvo amarillo cristalino. Una muestra analítica, recristalizada en metanol presenta p.f. 114-115°C y la determinación del contenido en nitrógeno está de acuerdo con la estructura del p.benciloxi-fenil-hidrazona alfa-cetoadipato dimetílico (para C₂₁H₂₄O₅N₂: % N calc. 7.29; % N encontr. 7.18).
10. 134 g del éster dimetílico bruto se suspenden en 1660 cc de metanol absoluto que contenga el 10% de ácido clorhídrico gaseoso seco y se calientan a reflujo durante 20 minutos. Después de enfriamiento se vierte lentamente la mezcla de reacción en una solución fría de 400 g de bicarbonato sódico en 6000 cc de agua. El producto sólido de color oscuro separado se filtra, se lava con agua y se cristaliza en etanol. Se obtiene así 96.5 g de cristales blancos del éster dimetílico del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbonico-3-beta-propionico de p.f. 120-121°C.
15. Las aguas madre se evaporan a presión reducida hasta sequedad y el residuo, disuelto con 350 cc de metanol anhidro que contenga el 10% de ácido clorhídrico seco, se calienta de nuevo a reflujo durante 20 minutos. Después de verter la mezcla de reacción en agua y bicarbonato se obtiene aún 12.2 g de éster dimetílico bruto que después de cristalización presentan p.f. 118-120°C. Las aguas madre reunidas se evaporan nuevamente a sequedad y el residuo, disuelto con un poco de benzol, se cromatografa sobre óxido de aluminio. La elución con hexano y hexano-benzol (1:1), seguida de cristalización en etanol, proporciona aún 4.3 g de producto de p.f. 120-121°C.
20. 25. 30.

= 17 =

227808



del rendimiento teórico). Una muestra recristalizada dos veces en etanol, funde a 122-123°C y el valor analítico para la determinación del N está de acuerdo con la fórmula C₂₁H₂₁⁰N₅ (% de N encadr. 3.91; % de N calc. 3.81).

5. El éster dimetílico del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico se hidroliza después de la forma siguiente: a una solución de 112 g de éster dimetílico en 2250 cc de etanol entibiado a 40°C, se añade gradualmente, con agitación, 98.5 g de hidróxido sódico disueltos en 164 cc de agua.

10. La mezcla se deja en reposo durante 12 horas a temperatura ambiente (cerca de 25°C) y después se enfriá a 0°. La sal sódica que así se separa se filtra al vacío, se lava con un poco de etanol encima del filtro y después se disuelve en la mínima cantidad de agua. La solución acuosa decolorada con carbón se acidifica con ácido clorhídrico diluido y el ácido indol-dicarboxílico precipitada se recoge en un Buchner, se lava a fondo con agua y se seca: rendimiento 95 g; cristales blancos de p.f. 190-191°C (92% del rendimiento teórico).

15. 20. (c) - Cinco porciones de 19 g cada una del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico, se calientan a 215-225°C en baño de aceite durante cerca de una hora. Después de enfriamiento las porciones sólidas de color pardusco se tratan con etanol caliente al 70%, y la solución se filtra con carbón. Por dilución con agua hasta un contenido alcohólico del 50% y por enfriamiento se obtiene la separación del ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico. El producto bruto así obtenido (73 g) se recristaliza en etanol acuoso (1:1) en la cantidad justamente necesaria: rendimiento 49.5 g; p.f. 152-155°C.

18 =



227 606

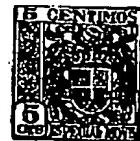
(d) (e) (f) (g) - El ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico (49 g) se transforma en el éster dimetílico del ácido beta- β -(5-benciloxi)-indolil- γ -etil carbámico (37 g) operando como se ha descrito en los párrafos (d), (e), (f) y 5. (g) del ejemplo 1.

(h) - La transformación de este metil-uretano en 5-hidroxi-triptamina se lleva a cabo con un procedimiento inverso respecto al descrito en el ejemplo 1, esto es, haciendo primero la hidrólisis de la función éster carbámico. Una solución de 37 g del metiluretano arriba obtenido en 520 cc de etanol se trata durante una noche a 40-50°C con 220 cc de ácido clorhídrico 6 N. Se obtiene así el clorhidrato de 10. 5-benciloxi-triptamina; a esta solución se añade 97.5 g de bicarbonato sódico para neutralizar el exceso de ácido clorhídrico. Se filtra separando del cloruro sódico, se añade al filtrado 18.5 g de salicilato sódico y se evapora el solvente a presión reducida hasta un volumen residual de cerca de 15. 250 cc. Por enfriamiento precipita el salicilato de 5-benciloxi-triptamina que se recoge en un filtro, se lava con un poco de agua y se seca. El producto se presenta en forma de agujas amarillas cristalinas de p.f. 167-169°C: rendimiento 20. 18.5 g. (Una muestra analítica recristalizada en agua da agujas blancas cristalinas que funden a 174-175°C. La determinación del contenido en nitrógeno está de acuerdo con la fórmula 25. $C_{17}H_{18}ON_2 \cdot C_7H_6O_3$ o $C_{24}H_{24}O_4N_2$: % de N calc. 6.92; % de N encontr. 7.01).

Una solución que contenga en 540 cc de etanol 18 g de salicilato de 5-benciloxi-triptamina se trata con hidrógeno, agitando continuamente, a la presión de 5 atmósferas y a una temperatura de 60°C en un catalizador de Pt - Al2O3.

= 19 =

227 806



paladiado al 10%. Se continúa el tratamiento hasta que no se absorbe más hidrógeno.

(i) - La solución alcohólica que contiene el salicilato de 5-hidroxi-triptamina, se separa del catalizador por filtración y la base indólica se separa en forma de picrato, añadiendo 10.3 g de ácido pícrico, como se ha descrito en el párrafo (i) del ejemplo 1. Se evapora después la solución rojo anaranjada hasta volumen pequeño; por enfriamiento precipita el picrato de 5-hidroxi-triptamina que se recoge en el filtro, se lava con éter para eliminar toda traza de ácido salicílico y se recristaliza por fin en agua; el p.f. del producto así obtenido (agujas anaranjado-rojizas que funden a 195-197°C) permanece invariable aun mezclado con una muestra auténtica de picrato de 5-hidroxi-triptamina.

(1) - La 5-hidroxi-triptamina se puede separar también bajo la forma de oxalato ácido. Para este procedimiento 5 g de picrato de 5-hidroxi-triptamina se suspenden finamente en 25 cc de ácido clorhídrico N y la suspensión se agita largamente con una varilla de vidrio y después se extrae con éter repetidamente para extraer todo el ácido pícrico; la solución acuosa limpida contiene el clorhidrato de 5-hidroxi-triptamina. Se lava de nuevo la solución etérica con 10 cc de ácido clorhídrico N y la fase acuosa ácida se adiciona a la solución antes obtenida. Se tiene así 35 cc de solución acuosa ácida que se neutraliza al rojo congo con bicarbonato sódico y después se lleva a pH 7.8-7.9 añadiendo bicarbonato sódico. El líquido se extrae repetidamente con butanol y los extractos reunidos se lavan con una solución de cloruro sódico cuyo pH se ha llevado a 7.9 añadiéndole carbonato potásico. A

= 20 =

227 606



co, se añade 3 g de ácido oxálico en 25 cc de etanol y el alcohol butílico se evapora completamente a presión reducida. Se disuelve el residuo con un poco de etanol anhidro en caliente y la solución así obtenida se filtra con carbón; por enfriamiento y adición de éter anhidro se separa el oxalato ácido de 5-hidroxi-triptamina en forma de microcristales ligeramente coloreados en rosa. Por ulterior recristalización en etanol-éter se obtiene un producto incoloro de p.f. 195-197°C. (Análisis: para $C_{12}H_{14}O_5N_2$; % de N calc. 10.52; % de N encontr. 10.35).

E J E M P L O 3.

(a) - La p.benciloxi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoadípico se prepara por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, párrafo (a).

(b) - 125 g de este compuesto, suspendidos en 500 cc de éter anhidro, se tratan con un exceso de solución de diazoetano en cloruro de metileno (tal solución se obtiene tratando 300 g de una mezcla bruta al 80% de nitroso etil-urea-preparada de la propionamida según el método de A.W. Hofmann, Ber. 15, 754; 1882 y Werner, Soc. 115, 1100; 1919) con una solución concentrada de hidracida potásica en presencia de 3500 cc de cloruro de metileno, análogamente a lo registrado en Helv. Chim. Acta 24, 1474, 1941 para la preparación de la nitroso metil-urea y del diazometano). Después de 24 horas se descompone el exceso de diazoetano por tratamiento con ácido clorhídrico diluido y se evapora el cloruro de metileno. El dietil éster viscoso bruto, obtenido como residuo, se disuelve en 3000 cc de benceno; 1000 cc de este solvente se destilan para eliminar azeotrópicamente toda traza de humedad y en la restante solución hirviendo se hace burbujejar ácido clorhídri-

= 21 =



227 606

- co gaseoso seco durante cerca de una hora. Después de enfriamiento se vierte la mezcla de reacción en un exceso de una solución de bicarbonato sódico al 5% y la fase bencénica se separa y se concentra hasta un volumen de cerca de 300 cc,
5. después se absorbe 2n 2500 g de óxido de aluminio. La elución con hexano y hexano-benzol (1:1), seguida de cristalización en etanol, proporciona un producto que funde a 108-109°C; la determinación del contenido en nitrógeno está de acuerdo con la constitución de éster diatílico del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico (para $C_{23}H_{25}O_5N$: % de N calc. 3.54; % de N encontr. 3.70). La preparación de este éster dietílico puede también ser efectuada con toluol o xilol (mezcla de los isómeros orto, meta y para) en vez de con benzol. La hidrólisis, efectuada de modo análogo a cuanto se ha descrito en el párrafo (b) del Ejemplo 2 para el correspondiente éster dimetílico, da lugar al ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico.
- (c) (d) (e) (f) (g) - El ácido bicarboxílico se convierte en el éster metílico del ácido beta-3-(5-benciloxi)-indolil-etil carbámico, según lo que se ha descrito en los párrafos (c), (d), (e), (f) y (g) del Ejemplo 1.
- (h) - Una cantidad de 20 g del arriba obtenido metiluretano se somete a hidrólisis como se describe en el párrafo (h) del Ejemplo 2. Después de neutralización la solución etánolica acuosa, que contiene el clorhidrato de 5-benciloxi-triptamina, se separa del cloruro sódico por filtración y se le añade 9 g de benzoato sódico. Por concentración a presión reducida se obtiene un precipitado amarillo cristalino de 5-benciloxi-triptamina en forma de benzoato de p.f. 148-149°C (una muestra, recristalizada dos veces en agua, funde a 153-

= 22 =

227 606



-154°C y el contenido en nitrógeno está de acuerdo con la fórmula $C_{17}H_{18}ON_2 \cdot C_7H_6O_2$ o $C_{24}H_{24}O_3N_2$; % de N calc. 7.22; % de N encontr. 7.40).

5. Una solución alcohólica de 9 g de benzoato de 5-bencíloxi-triptamina se trata con hidrógeno en presencia de paladio y carbón como catalizador, siguiendo la misma modalidad ya descrita en el párrafo (h) del Ejemplo 2.

10. (i) - La solución alcohólica filtrada del catalizador, se adiciona con ácido pírico (5.15 g) y el picrato de 5-hidroxi-triptamina precipita, como se ha dicho al final del párrafo (i) del Ejemplo 2.

15. (l) - Del picrato de 5-hidroxi-triptamina se puede también obtener, según se desee, el oxalato neutro de 5-hidroxitriptamina, operando de manera análoga a cuanto ya se ha descrito para la preparación del correspondiente oxalato ácido (párrafo (l) del Ejemplo 2), con la sola diferencia que en este caso el rendimiento del ácido oxálico se calcula para la obtención del oxalato neutro. Esta sal funde a 193-195°C (con desc.) después de una cristalización en etanol. (Análisis: para $2C_{10}H_{12}ON_2 \cdot C_2H_2O_4$; % de N calc. 12.7; % de N encontr. 12.95).

E J E M P L O 4.

25. (a) - La p.bencíloxi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoacético se prepara como se describe en el párrafo (a) del Ejemplo 1.

30. (b) - 125 g del producto arriba obtenido, en estado de preferencia seco, se suspenden en 1500 cc de etanol anhidro que contenga el 10% de ácido clorhídrico gaseoso seco y la mezcla, primero, se deja a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se calienta a reflujo durante cerca de 20

= 23 =

227 696



minutos. Se tiene, de esta manera, contemporáneamente la esterificación y la ciclación indólica obteniéndose así el éster dietílico del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico, el cual se precipita de la mezcla de reacción por tratamiento con una solución fría y diluida de bicarbonato sódico. El éster dietílico bruto pegajoso, después de una cristalización en etanol, funde a 108-109°C y es idéntico al producto obtenido como se ha dicho en el párrafo (b) del presente Ejemplo 3.

Si en lugar de etanol absoluto se emplea metanol anhídrico como solvente para la reacción de esterificación y de ciclación indólica, se obtiene el éster dimetílico del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico, que después de una cristalización en etanol funde a 120-121°C. Este producto es idéntico al obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, párrafo (b).

Tanto el éster dietílico, como el dimetílico, así preparados, se hidrolizan en el ácido correspondiente de modo análogo a cuanto ya se ha descrito en el Ejemplo 2, párrafo (b).

(c) (d) (e) - Para la conversión del ácido indol bicarboxílico (80 g) en la 5-benciloxi-indol-3-beta-propionhidracida (40 g) se opera según como se describe en los párrafos (c), (d) y (e) del Ejemplo 1.

(f) - De la 5-benciloxi-indol-3-beta-propionhidracida (40 g) se pasa a la acida correspondiente, como se describe en el párrafo (f) del Ejemplo 1, con la sola diferencia de que la reacción, en vez que con benzol, se efectúa en presencia de éter.

(g) - Se añade unos 650 cc de solución etérica de la

= 24 =

227 606



1300 cc de etanol anhidro hirviente. Se obtiene así una continua destilación del éter y, la solución etanólica resultante se calienta a reflujo durante una hora y después se evapora a sequedad y a presión reducida. El aceite pardusco, obtenido como residuo, disuelto en un poco de benzol, se cromatografa en una columna de 65 g de óxido de aluminio, eluyendo completamente con benzoato.

Después de evaporación de la solución bencénica hasta poco volumen (cerca de 130 cc) y sucesiva dilución con 13 cc de hexano, se obtiene cerca de 28 g de éster etílico del ácido beta- β -(5-benciloxi)-indolil-7-etil carbámico.

Las aguas madre se cromatografan nuevamente sobre óxido de aluminio, obteniéndose así otra cantidad del mismo producto. Rendimiento total: 32.2 g; p.f. 86-87°C. (Una muestra pura para análisis, recristalizada dos veces en benzol-hexano, funde a 87-88°C. El contenido en nitrógeno está de acuerdo con la fórmula $C_{20}H_{22}O_3N_2$: % de N calc. 8.28; % de N encontr. 8.05).

(h) - Una solución de 30 g del etil-uretano arriba obtenido en 1050 cc de etanol, se trata con hidrógeno, agitando continuamente, a la presión de 5 atmósferas y a la temperatura ambiente (cerca de 25°C), en presencia de carbón paladiado al 10%. La solución que contiene el éster etílico del ácido beta- β -(5-oxi)-indolil-7-etil carbámico, separada del catalizador por filtración, se evapora al vacío hasta un volumen de cerca de 450 cc y después se trata a reflujo con 150 cc de ácido clorhídrico diluido (1:1) durante cerca de 30 minutos, para obtener la saponificación del éster carbámico. A la solución así tratada, de color verdusco, se adiciona 9 g de acetato sódico cristalino y se neutraliza al rojo congo

= 25. =

227 606



con bicarbonato sódico, eliminando el cloruro sódico que se separa por filtración.

5. (i) - Al filtrado se añade 20.2 g de ácido pícrico y la mayor parte del alcohol se evapora a presión reducida. Se diluye después hasta cerca de 450 cc con agua y se calienta a 60-65°C, filtrando con carbón la solución de color rojo-anaranjado; por enfriamiento se tiene la separación del picrato de 5-hidroxi-triptamina: p.f. 185-187°C con desc.; por concentración de las aguas madre hasta pequeño volumen se recupera una ulterior cantidad del mismo picrato.

10. (ii) - La 5-hidroxi-triptamina se puede obtener también en forma de sulfato doble con creatinina. Se opera del modo siguiente: 10 g de picrato de 5-hidroxi-triptamina se transforman en clorhidrato de 5-hidroxi-triptamina como se ha descrito en el Ejemplo 2, párrafo (i). A la solución acuosa, neutralizada al rojo congo, se añade 2.7 g de creatinina, 420 cc de alcohol etílico y 23.5 cc de ácido sulfúrico 2N. Se calienta esta mezcla hasta ebullición y después se enfria a 0°C para favorecer la precipitación del sulfato doble de 5-hidroxi-triptamina-creatinina. Esta sal se separa en forma de un producto blanco cristalino que se recoge en el filtro, se lava con alcohol y se seca. Rendimiento: 7.9 g; p.f. 210-211°C con desc. (Una muestra recristalizada en agua funde a 213-214°C).

25. E J E M P L O 5.

(a) - Se prepara la p.benciloxi-fenilhidrazone del ácido alfa-cetoacético como se ha descrito en el Ejemplo 1, párrafo (a).

30. (b) - 128 g del producto arriba obtenido se calientan a reflujo durante 20 minutos con 1500 cc de 2-metil-butanol

= 26 =

227606

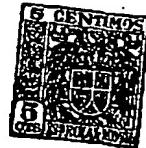


de ácido clorhídrico gaseoso seco. Después de enfriamiento la mezcla de reacción primero se lava con un exceso de una solución de bicarbonato sódico al 5%, después con agua fría hasta neutralidad y después de desecación se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo disuelto con un poco de benzol se cromatografa en óxido de aluminio; la elución con hexano y hexano-benzol (1:1) proporciona el 2-metil-butil-éster del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico en forma de un aceite viscoso incoloro. La saponificación de este éster con una solución alcohólica caliente de hidróxido sódico, da lugar a 90 g de ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico.

(c) - 90 g del ácido indol-dicarboxílico se calientan a reflujo con 720 cc de tetrahidronaftalina durante 7 horas, hasta que el desprendimiento de anhídrido carbónico haya prácticamente cesado. Después de enfriamiento, el producto cristalino que se separa, se filtra y seca; se obtiene así 66 g de ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico de p.f. 153-157°C. Destilando a presión reducida la tetrahidronaftalina hasta un volumen pequeño, se obtiene una ulterior cristalización de cerca de 6.4 g de producto de p.f. 151-155°C. El rendimiento total en ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico aumenta, por ello, al 92% d.t.; el producto es suficientemente puro para ser usado tal cual para las operaciones sucesivas (el p.f. de una muestra recristalizada en etanol acuoso no sufre ninguna depresión aun en mezcla con una muestra pura de ácido indol-monocarboxílico. Por extracción de las aguas madre con una solución diluida de bicarbonato sódico y sucesiva acidificación, se obtiene otros 5.5 gramos de producto constituido por una mezcla de ácido mono- y bicarboxílico con

= 27 =

227 606



un p.f. alrededor de 171-176°C. Esta tercera porción se puede incluir en el ciclo para obtener una ulterior pequeña cantidad de ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico.

Como disolvente para la reacción de descarboxilación 5. se puede emplear con ventaja, en lugar de la tetrahidronaftalina, la decahidronaftalina. Los rendimientos en ácido indol-monocarboxílico son por un igual buenos.

(d) - Una solución de 72 g de ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico en 720 cc de alcohol isoamílico que contiene el 3% de ácido clorhídrico seco se hierve a reflujo durante dos horas. Después de enfriar la mezcla, se lava con un exceso de solución diluida de bicarbonato sódico, después con agua hasta neutralidad; se obtiene así una solución, en alcohol isoamílico, del éster isoamílico del ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico.

Para el reconocimiento de este éster se separa una muestra -35 cc- de la solución en examen, y después de desecación sobre sulfato de magnesio, se evapora al vacío hasta sequedad. El aceite residual de color pardusco se disuelve con un poco de benzol y la solución se cromatografa sobre 20. 50 g de óxido de aluminio. Se eluye completamente con hexano, benzol y una mezcla de benzol-éter a partes iguales; por evaporación de la elución a presión reducida, se obtiene un producto coloreado en amarillo de consistencia vidriosa (3.2 g) 25. constituida por el éster isoamílico del ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico. La substancia se disuelve en 70 cc de etanol previamente calentado a 40°C y se trata con una solución de 2.8 g de hidróxido sódico en 7 cc de agua. La mezcla se deja durante unas 24 horas a temperatura ambiente (alrededor de 25°C) y después se enfría a 0°C para separar cuantita-

= 28 =

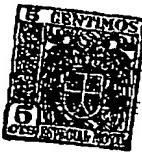
227 606



- tivamente la sal sódica del ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico. Se filtra y se lava en el filtro con alcohol etílico. Se redissuelve el producto en la mínima cantidad de agua y la solución se acidifica con ácido clorhídrico diluido; el precipitado que se separa se filtra, se lava a fondo con agua y se seca. Se obtiene 2.1 g de substancia blanca cristalina, de p.f. 161-162°C, que no varía aun en la prueba de la mezcla con una muestra pura del ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico.
5. 10. (e) - La solución isoamílica, que contiene el éster isoamílico del ácido indol-monocarboxílico, se hierva a reflujo durante una hora con 100 cc de hidróxido de hidracina. Después de enfriar la solución se trasvaza a un embudo de separación y se lava repetidamente con agua y, por último, con una solución acuosa muy diluida de ácido clorhídrico para eliminar todo el exceso de hidracina. (Una parte de 35 cc de esta solución isoamílica se evapora al vacío hasta sequedad y el producto residuo cristalino, después de una recristalización en etanol diluido, funde a 135-136°C; el p.f. permanece invariable aun en la prueba de la mezcla con una muestra pura de 5-benciloxi-indol-3-beta-propionhidracida).
15. 20. (f) - A la solución isoamílica que contiene la hidracina se adiciona una solución de 18 g de nitrito sódico en 180 cc de agua. Después de enfriar a 0°C se añade lentamente a la mezcla 22.2 cc de ácido clorhídrico concentrado diluido en 50 cc de agua. Se deja en reposo durante 5 minutos y se separa el alcohol isoamílico de la fase acuosa que ulteriormente se extrae con 350 cc de alcohol isoamílico. Los extractos reunidos, se lavan con una solución acuosa diluida y enfriada de bicarbonato sódico y después con agua fría hasta
25. 30.

= 29 =

227 606



neutralidad, y después se seca sobre carbonato potásico anhidro.

(g) - La solución isoamílica que contiene la acida se hierva a reflujo durante una hora interponiendo entre el refrigerante y el matraz de reacción una parrilla conteniendo anhídrido fosfórico. De tal modo que el alcohol isoamílico que cae en el matraz de destilación queda privado del agua que se había llevado en mezcla azeotrópica, por contacto con el anhídrido fosfórico. La acida se transforma así en el uretano isoamílico. (Una cantidad de 35 cc de esta solución se evapora a presión reducida hasta sequedad. El aceite residual de color pardo, disuelto con un poco de benzol, se cromatografa sobre 10 g de óxido de aluminio. Por elución con benzol y evaporación del eluado, se obtiene el éster isoamílico del ácido beta- β -(5-benciloxi)-indolil-7-etil carbámico como un producto vidrioso de color amarillo pajizo, que no tiende a cristalizar).

(h) - La solución isoamílica que contiene el isoamiluretano bajo continua agitación se trata con hidrógeno a la presión de 5 atmósferas y a temperatura de cerca de 25°C, en presencia de 28 g de carbón paladiado al 10% hasta que no se absorbe más hidrógeno (cerca de 5 horas). La solución isoamílica que contiene el isoamil éster del ácido beta- β -(5-oxi)-indolil-7-etil carbámico se separa del catalizador por filtración y se evapora completamente a presión reducida.

Se disuelve el residuo con 720 cc de etanol y la solución así obtenida, adicionada de 120 cc de agua y 120 cc de ácido clorhídrico concentrado, se hierva a reflujo durante 30 minutos para obtener la completa hidrólisis del éster carbámico. La solución verdosa se adiciona después con 14.4 g de

= 30 =



227 606

acetato sódico cristalino, se neutraliza al rojo congo con bicarbonato sódico y después se separa del cloruro sódico por filtración.

5. (i) - Al filtrado se añade 36 g de ácido pícrico y la mayor parte del alcohol se elimina por destilación a presión reducida. Se diluye con agua caliente hasta un volumen de cerca de 550 cc y la solución previamente calentada a 65°C se filtra con carbón animal. Por enfriamiento precipita el picrato de 5-hidroxi-triptamina en forma de agujas rojo-anaranjadas de p.f. 185-187°C con desc. Una nueva cantidad del mismo picrato se obtiene por concentración a pequeño volumen de las aguas madre. (Una muestra recristalizada en agua funde a 195-196°C y el p.f. permanece invariable aun en la prueba de la muestra pura de picrato de 5-hidroxi-triptamina).
10. 15. E J E M P L O 6.

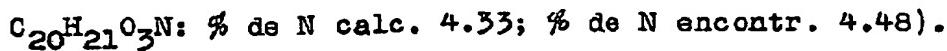
(a) (b) - El ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico se prepara como se describe en los párrafos (a) y (b) del Ejemplo 1.

20. (c) - Para la conversión de este ácido indol-dicarboxílico (80 g) en el ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico (64 g) se siguen las indicaciones dadas en el párrafo (c) del Ejemplo 5.

25. (d) - Una solución de 64 g de ácido indol-monocarboxílico bruto en 640 cc de etanol anhidro, que contenga el 3% de ácido clorhídrico seco, se hierva a reflujo, durante cerca de dos horas. La mezcla de reacción, después de enfriamiento, se vierte en una solución de 65 g de bicarbonato sódico en 1300 cc de agua. Precipita el éster etílico bruto del ácido 5-benciloxi-indol-3-beta-propiónico (65.5 g) que se hace cristalizar una vez en hexano; p.f. 62-63°C. (Análisis: para

= 31 =

227 606



(e) - Una mezcla constituida por 65 g de éster etílico, 1750 cc de etanol y 93 cc de hidróxido de hidrazina, se calienta a reflujo durante una hora. Operando de modo análogo a como se ha descrito en el párrafo (e) del Ejemplo 1 para la conversión del correspondiente éster metílico, se obtiene 60.5 g de 5-benciloxi-indol-3-beta-propionhidracida bruta de p.f. 133-134°C. (El p.f. de una muestra recristalizada no sufre depresión en la prueba de la mezcla con una muestra de hidracida pura).

(f) - Para la conversión en acida se emplea ácido acético y nitrito sódico y se opera como se ha descrito en el Ejemplo 1, párrafo (f).

(g) - La solución bencénica de la acida (cerca de 900 cc) se deja gotear lentamente en 76 cc de alcohol bencílico anhidro y la mezcla se calienta a 130°C en un baño de aceite. Se tiene así la total eliminación del benzol; la solución bencénica restante se calienta aun a 130°C durante unos 30 minutos; se añade después 76 cc de xilol y se evapora el solvente a presión reducida. El aceite residual obtenido se disuelve en 80 cc de benzol y se vierte sobre una columna de 1000 g de óxido de aluminio. Se eluye a fondo con benzol y el eluado se concentra a presión reducida hasta un volumen de cerca de 90 cc. Por adición de 15-20 cc de hexano y reposo en nevera, precipita el beta- β -(5-benciloxi)-indolil β -etil carbamato de bencílo en forma de agujas blancas de p.f. 70-72°C; rendimiento 50.3 g. Las aguas madre, tratadas de nuevo sobre óxido de aluminio, proporcionan aun una ulterior cantidad del mismo producto. Rendimiento total 60 g (77% d.t.). (Una muestra analítica, recristalizada en benzol y hexano, funde a 72-

= 32 =

227696



-73°C; el contenido en nitrógeno está de acuerdo con la fórmula $C_{25}H_{24}O_3N_2$: % de N calc. 7; % de N encontr. 6.81).

5. (h) - Una solución de 60 g del bencil-uretano arriba obtenido en 6 l de etanol que contenga 144 cc de ácido clorhídrico N se adiciona de 30 g de carbón paladiado al 10%. Se reduce en atmósfera de hidrógeno agitando continuamente a la presión de 6 atmósferas y a la temperatura de unos 25°C hasta la total absorción del hidrógeno.

10. (i) La solución etanólica, que contiene el clorhidrato de 5-hidroxi-triptamina, se filtra para separarla del catalizador y se le añade 34.5 cc de ácido pícrico. Por eliminación del alcohol etílico a presión reducida hasta un volumen de unos 950 cc, se provoca la cristalización de la mayor parte del pícrato de 5-hidroxi-triptamina: 45.5 g p.f.

15. 185-186°C. Por concentración de las aguas madre se obtiene una nueva cantidad de producto rojo cristalino. El pícrato de 5-hidroxi-triptamina así obtenido aumenta a 60 g, con un rendimiento correspondiente al 95% d.t. (El p.f. de una muestra recristalizada una vez en agua, no sufre depresión en la prueba de la mezcla con una muestra pura de pícrato de 5-hidroxi-triptamina).

20. 25. (l) - La 5-hidroxi-triptamina también se puede separar de la solución alcohólica en forma de sulfato doble con creatinina. Se opera por lo tanto de la forma siguiente: a la solución etanólica que contiene el clorhidrato de 5-hidroxi-triptamina, se le añade 17 g de creatinina y 150 cc de ácido sulfúrico 2N. La mezcla se calienta, agitando, hasta una ebullición incipiente y después se enfriá a 0°C. El precipitado blanco cristalino que se separa -constituido por el sulfato doble de 5-hidroxi-triptamina y creatinina- se recoge en un

= 33 =

227606



Buchner, se lava con alcohol y se seca; 55.5 g de p.f. 210-211°C (desc.). (Una muestra recristalizada una vez en agua funde a 213-214°C (con desc.) y el p.f. no sufre depresión en la prueba de la mezcla con una muestra pura de sulfato doble de 5-hidroxi-triptamina-creatinina).

5. Nosotros hemos notado otras veces que el beta- β -(5-benciloxi)-indolil-estil carbamato de bencilo, después de obtenido a partir de la acida correspondiente -como se ha dicho en el párrafo (g) de este mismo ejemplo- en vez de aislarlo a través de una purificación cromatográfica se puede someter directamente tal cual a las sucesivas operaciones.
10. Por tanto la solución bencílica, que contiene el benciluretano, se diluye directamente con 6 l de alcohol etílico que contenga 144 cc de ácido clorhídrico N y después sometida al tratamiento con hidrógeno en presencia de carbón paladiado.
15. En este caso durante la hidrogenación todo el alcohol bencílico presente en la solución se transforma en toluol. Después de separarla del catalizador la 5-hidroxi-triptamina se precipita bien en forma de picrato, bien en forma de sulfato doble con creatinina con rendimientos análogos a aquellos obtenidos con los procedimientos descritos en los párrafos (i) y (l) de este mismo ejemplo.
20. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quanto todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= 34 =

227606



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades inglesas números 9,600/55 y 9,601/55 del 1 de Abril de 1955.

1. Procedimiento para la preparación de la 5-hidroxi-triptamina caracterizado por lo siguiente: se copula la sal de diazonio de la p.benciloxi-anilina con alfa-carbetoxicicileptanona y el producto de la copulación, saponificado con álcali acuoso, proporciona la p.benciloxi-fenil-hidrazone del ácido alfa-ceto-adípico, que por calefacción en presencia de un ácido mineral, en un solvente inerte como benzol, sus metil homólogos y dioxano, se transforma en el ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico, del cual por descarboxilación térmica en posición 2, se pasa al ácido 5-benciloxi-3-beta-propiónico; que sometiendo este ácido primero a esterificación con uno cualquiera de los alcoholes alifáticos que contenga hasta 5 átomos de carbono, y sucesivamente al tratamiento con hidróxido de hidracina se prepara la 5-benciloxi-indol-3-beta-propionhidrazina; esta última en el seno de un disolvente inerte, como éter, benzol y sus metil homólogos o un alcohol alifático que contenga 4 o 5 átomos de carbono, se convierte en la azida correspondiente por acción del ácido nítrico generado tratando el nitrito sódico con un ácido; a la solución de la azida se le añade después un alcohol alifático que contenga hasta 5 átomos de carbono (siempre que un alcohol así no esté ya presente en la solución) o alcohol bencílico y se calienta a una
5.
10.
15.
20.
25.

= 35 =

227 606



temperatura comprendida entre 60 y 140°C para obtener un éster alquilico o bencílico del ácido beta-β-(5-benciloxi)-indolil-etil carbámico del cual por hidrogenolisis catalítica e hidrólisis ácida se obtiene al fin la 5-hidroxi-triptamina.

5.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la preparación del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico se efectúa pasando a través de los correspondientes dialquil ésteres, formados con radicales alquilicos, sean lineales, sean ramificados, que contengan hasta 5 átomos de carbono y sometiendo tales ésteres a hidrólisis alcalina en ambiente alcohólico.

10.
15.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la p.benciloxi-fenilhidrazone del ácido alfa-ce-
to-adípico se somete a la acción de un agente esterificante, escogido entre los diazoderivados alifáticos y los alcoholes alifáticos que contengan hasta 5 átomos de carbono, y el dialkil éster así obtenido se trata sucesivamente con un ácido mineral, en un disolvente inerte como benzol, sus metil-homólogos y dioxano e un alcohol alifático que contenga hasta 5 átomos de carbono, de manera que se obtenga un dialkil-éster del ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico del cual por hidrólisis alcalina en ambiente alcohólico se llega al ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico libre.

20.
25.
4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la p.benciloxi-fenilhidrazone del ácido alfa-
-ceto adípico se calienta en el seno de un alcohol anhidro, es-
cogido entre los alcoholes alifáticos que contengan hasta 5
átomos de carbono, en presencia de un ácido mineral, para ob-

= 36 =

227606



lisis alcalina, en ambiente alcohólico, para dar el ácido 5-benciloxi-indol-2-carbónico-3-beta-propiónico libre.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éster alkílico o bencílico del ácido beta- β -(5-benciloxi)-indolil-ethyl carbámico se somete en solución alcohólica, a hidrogenolisis catalítica en presencia de un catalizador de paladio obteniéndose así un éster alkílico o bencílico del ácido beta- β -(5-oxi)-indolil-ethyl carbámico que después se hidroliza con un ácido mineral diluido.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éster alkílico o bencílico del ácido beta- β -(5-benciloxi)-indolil-ethyl carbámico se somete a hidrólisis con un ácido mineral diluido obteniéndose así la 5-benciloxi-triptamina que se aisla en forma de benzoato o de salicilate y, en estas formas, se somete a hidrogenolisis catalítica en presencia de un catalizador de paladio.

15. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el éster bencílico del ácido beta- β -(5-benzi-loxi)-indolil-ethyl carbámico es sometido a la acción del hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio en medio hidro-alcohólico ácido, obteniendo así, por hidrogenolisis e hidrolisis, una solución conteniendo la 5-hidroxi-triptamina que se aisla en forma de sus sales.

20. Procedimiento para la preparación de la 5-hidroxi-triptamina a través de nuevos intermediarios.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 36 hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.